

Şizofreni: Etiyoloji, Tanı ve Tedavi Yaklaşımlarında Güncel Durum

Şizofreni: Güncel Durum

Tuğçe TAŞKIN UYAN*
Ayşe KÖROĞLU**
Çiçek HOCAOĞLU***

ÖZET

Şizofreni kronik seyirli, psikotik belirtilerle karakterize ciddi yıkıcı sonuçlara ve yeti yitimine yol açan bir psikiyatrik bozukluktur. Şizofreninin etiyolojisinde genetik, çevresel, nörobiyolojik, nörogelişimsel ve nörodejenatif birçok faktör sorumludur. Bu alanda yapılan çok sayıda çalışmada güçlü kanıtlar elde edilmiş olsa da şizofreninin etiyoloji tam olarak bilinmemektedir. Şizofreninin klinik görünümü ve prognozu hastadan hastaya farklılıklar gösterir. Belirti ve bulgular değişebilir. Genellikle sanrılar, varsanılar ve bilişsel işlevlerde bozukluk ön plandadır. Şizofreni tedavisinde psikofarmakolojik yaklaşımlar ilk sırada yer almaktadır. Ancak, son yıllarda psikososyal tedaviler ile iyileşme oranlarının arttığı bildirilmektedir. Şizofreni tanılı bireylerin tedavisinin erken başlanması ve uzun süreli devam edilmesi ciddi komplikasyonların gelişmesini, belirtilerin yenilemesini önleyebilir. Ayrıca şizofreni tanılı bireylerde özellikle hastalık belirtilerinin arttığı, şiddetlendiği dönemlerde eş tanılı fiziksel hastalıklar, alkol ve madde kullanım bozuklukları sıklıkla izlenir. Mevcut durumda şizofreni gelişmesini önlemek mümkün değildir. Ancak, uygun terapötik iletişim ile başlatılan tedavi yaklaşımları hastaların belirtilerinin kontrol edilmesinde, yenilenmenin önlenmesinde ve hastalığın seyrinde yardımcı olabilir. Şizofreni etiyojisinin ve risk faktörlerinin daha iyi anlaşılması, riskli grupların belirlenmesine ve yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine olanak sağlayacaktır. Ayrıca bu şekilde hastalığın erken tanınması da mümkün olacak ve yeti yitimine neden olabilen komplikasyonların önüne geçilebilecektir. Bu gözden geçirmede şizofreninin tarihsel gelişimi, etiyojisi, risk faktörleri klinik görünümü, tedavisi ve prognozu ile ilgili güncel bilgiler ele alınacaktır.

Anahtar Kelimeler: Şizofreni, etiyoloji, tanı, tedavi

ABSTRACT

Schizophrenia is a chronic psychiatric disorder characterized by psychotic symptoms, leading to severe devastating consequences and disability. Many genetic, environmental, neurobiological, neurodevelopmental and neurodegenerative factors are responsible for the etiology of schizophrenia. Although strong evidence has been obtained in many studies in this area, the etiology of schizophrenia is not fully known. The clinical appearance and prognosis of schizophrenia differ from patient to patient. Signs and symptoms may vary. Delusions, hallucinations, and cognitive dysfunction are usually prominent. Psychopharmacological approaches take the first place in the treatment of schizophrenia. However, it has been reported that recovery rates have increased with psychosocial treatments in recent years. Early initiation and long-term treatment of individuals diagnosed with schizophrenia may prevent the development of serious complications and recurrence of symptoms. In addition, comorbid physical diseases, alcohol and substance use disorders are frequently observed in individuals diagnosed with schizophrenia, especially during periods of increased and exacerbated disease symptoms. However, therapeutic approaches initiated with appropriate therapeutic communication can help patients control their symptoms, relapse, and progress the disease. A better understanding of the etiology and risk factors of schizophrenia will enable the identification of risky groups and the development of new treatment approaches. In this way, early diagnosis of the disease will also be possible and complications that may cause disability can be prevented. In this review, current information about the historical development, etiology, risk factors, clinical presentation, treatment and prognosis of schizophrenia will be discussed.

Key Words: Schizophrenia, etiology, diagnosis, treatment

Sorumlu Yazar:

Adı Soyadı: Prof. Dr. Çiçek HOCAOĞLU

Adres: Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD, Rize, Türkiye

e-mail: cicekh@gmail.com

* Uzm. Dr., Rize Devlet Hastanesi Psikiyatri Kliniği, Rize, Türkiye

** Uzm. Dr., Özel Olbamed Hastanesi Psikiyatri Kliniği, Silifke, Mersin, Türkiye

*** Prof. Dr., Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Rize, Türkiye

GİRİŞ

Şizofreni kronik seyirli, ciddi yeti yitimine neden olabilen, yaşam kalitesi ve işlevselliği olumsuz etkileyen bir ruhsal hastalıktır (Jauhar ve diğerleri, 2022). Şizofreniye ait ilk bilgiler insanlık tarihi kadar eski bir geçmişe sahiptir. Pek çok yazılı belgede şizofreni belirtileri gösteren garip davranışlar sergileyen, farklı yaşam tarzı ve ilgi alanları olan insanlar tanımlanmıştır. Kendini din büyüğü, Tanrı gibi gören ya da insanlardan zarar göreceği için toplumdan uzak duran kişilerin varlığından söz edilmiştir (Jauhar ve diğerleri, 2022). Özellikle ortaçağda bu tür belirtiler gösteren hastalar toplum tarafından dışlanarak, kötü muameleye maruz kalmış, işkence görmüş, hatta öldürülmüştür. Mevcut durum Avrupa'da 18.yüzyıla kadar devam etmiştir. Şizofreni ile ilgili ilk tanımlama 1852 yılında Benedict Morel tarafından yapılmış ve "demence precoce" kavramı kullanılmıştır. Daha sonra 1863 yılında Karl Ludwig Kahlbaum ise "Paraphrenia Hebetica" terimini kullanarak ilk kez katatoniyi tanımlamıştır. Bizar davranış ve "Hebephrenie" terimi ise ilk kez 1871 yılında Ewald Hecker tarafından kullanılmıştır. Psikiyatrik hastalıkların sınıflandırmasında önemli katkılar sunan Emil Kraepelin 1896 yılında ergenlikte başlayan ve bunama ile sonuçlanan bir hastalıktan söz ederek, bu hastalığı "dementia praecox" olarak isimlendirmiştir. Kraepelin, "dementia praecox'un kronik seyrine ve ciddi yıkımla sonuçlanmasına dikkat çekmiştir (Andreasen, 1997). Yirminci yüzyıl başlarında ise bu durumun demanstan farklı olduğu düşüncesi ile Eugen Bleuler 'dementia praecox' yerine 'zihin bölünmesi ya da yarılmaması' olarak tanımlanabilen 'şizofreni' kavramını ilk kez kullanmıştır. Bleuler şizofreni terimi ilk kez kullanmasının yanı sıra bugün de halen geçerliliğini koruyan '4 A belirtisini' tanımlamıştır. Bleuler'in 4 A belirtisi olarak bilinen otizm (autism), ambivalans (ambivalence), duygula-

nımda düzensizlik (affect), çağrışımlarda (association) dağınıklık olması durumu şizofreninin temel belirtileridir (Jauhar ve diğerleri, 2022). Daha sonraki yıllarda ise şizofreninin belirtileri içinde yer alan işitme varsanılarıyla ilgili düşünce sokulması, düşüncenin okunması gibi sanrılardan oluşan bir grup belirtisi Kurt Schneider tarafından 'birinci sıra belirtileri' olarak tanımlanmış ve şizofreni tanısındaki öncelikli oldukları vurgulanmıştır (Andreasen, 1997; Jauhar ve diğerleri, 2022). Şizofreni tanılı bireylerdeki farklı belirtilerin izlenmesi sonucu 1985 yılında Timothy Crow tarafından hastalığın pozitif ve negatif belirtiler ile seyreden iki alt tipi olduğunu ileri sürülmüştür (Crow, 1985). Buna göre Tip 1 şizofrenide varsanı, sanrılarının ön planda olduğu pozitif belirtiler, Tip 2 şizofrenide ise duygulanımda küntlük, sosyal geri çekilme, anhedoni, motivasyon eksikliği, enerjide azalma, yaşama karşı ilgi eksikliği gibi negatif belirtiler öncelikli olarak izlenir. Tip 1 şizofreni ani başlangıçlı olup, hastalık öncesi işlevsellik iyidir. Bu hasta grubunun antipsikotik ilaç tedavisine yanıtı yüksek olup, hastalığa ait bilişsel yıkım daha azdır. Tip 2 şizofrenide ise başlangıç sinsi, uzun süreli tanı alınmadan tedavimsiz geçen bir dönem söz konusudur. Bu hasta grubunda hastalık öncesi işlevsellik düzeyi ve antipsikotik ilaç tedavisine yanıt daha düşüktür. Ayrıca bu hasta grubunda hastalığın seyri daha olumsuz, bilişsel yıkım hızlı ve yüksek orandadır (Andreasen, 1997; Jauhar ve diğerleri, 2022).

Bugüne kadar yapılan çalışmaların sonuçlarına göre şizofreninin farklı klinik türleri, hastadan hastaya değişen klinik görünüm, seyri ve tedavi yanıtları nedeniyle tek bir hastalıktan çok bir sendrom olduğu varsayımı kabul görmektedir. Bu çalışmada şizofreninin etiyojisi, tanı ve tedavisi konusundaki güncel çalışmaların bulguları gözden geçirilerek, konu ile ilgili alanyazına katkı sunulması amaçlanmıştır.

Epidemiyoloji ve Risk Etkenleri

Şizofreni, tüm dünyada en çok yeti yitimine yol açan hastalıkların başında gelmektedir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 15-44 yaş arası bireyler için yeti yitimine neden olan hastalıklar içinde şizofreni ilk on sırada yer almıştır (GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, 2017). Şizofreni, yaklaşık 3 milyonu Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) olmak üzere dünya çapında 23 milyondan fazla kişiyi etkileyen ciddi bir ruh sağlığı bozukluğudur (Kadıkia ve diğerleri, 2022). Şizofreni prevalansı ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçları tutarlıdır. Şizofreni hemen her toplum ve kültürde görülen bir hastalık olup, bir kişinin yaşam boyu şizofreniye yakalanma oranı ortalama %1 olarak kabul edilir (Moreno-Küstner ve diğerleri, 2018). Ülkemizde şizofreni epidemiyolojisi ile ilgili bilgiler kısıtlıdır. Binbay ve ark.(2011) tarafından yapılan sistematik bir gözden geçirme çalışmasında ülkemizdeki yaşam boyu şizofreni yaygınlığı 1000 kişide 8.9 olarak belirtilmiştir. Şizofreni epidemiyolojisini araştıran ilk çalışmalarda cinsiyetin hastalığın sıklığı ve yaygınlığını etkilemediğine ait sonuçlar elde edilmiş olsa da, bu alanda yapılan yakın tarihli çalışmalarda erkeklerde daha fazla görüldüğü ve erkek/kadın oranının ortalama 1.4 olduğu bildirilmiştir (Chen ve diğerleri, 2022; Panov, 2022). Hastalığın başlangıç yaşı cinsiyetler arasında farklılık gösterir. Erkeklerde şizofreni başlangıç yaşı 15-25, kadınlarda ise 25-35 yaşları olarak belirtilmiştir (Jauhar ve diğerleri, 2022). Başka bir deyişle şizofreni kadınlarda erkeklere göre daha ileri yaşlarda başlamaktadır. Kadınlarda menopoz sonrası ikinci bir pik yapmaktadır. Şizofreni daha az sıklıkta daha erken ya da ileri yaşlarda da başlayabilmektedir. Hastalık belirtileri 15 yaşından önce başlamışsa erken başlangıçlı, 13 yaşından önce başlamış ise çok erken başlangıçlı, 45 yaşından sonra başlama-

sı durumunda geç başlangıçlı şizofreni, 60 yaşından sonra başlaması durumunda ise çok geç başlangıçlı şizofreni benzeri psikoz olarak tanımlanmaktadır. Geç yaşta başlayan olguların önemli bir kısmı kadın olup, erken yaşta başlayan olgulara göre tedavi yanıtları daha yüksek, yıkıcı olmayan bir hastalık seyri söz konusudur (Chen ve diğerleri, 2022). Şizofreni düşük sosyoekonomik düzeye sahip bireylerde, kırsal kesimde yaşayanlarda, azınlık nüfusta, göç edenlerde ve evsizler arasında daha yaygın olarak görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde kent merkezinde yaşayanlarda da kırsal kesime göre artmış şizofreni riskinden söz edilmektedir. Ayrıca gelişmiş ülkelerde geri kalmış ya da gelişmemiş ülkelere göre şizofreninin daha kötü bir klinik seyir gösterdiği de belirtilmiştir. Medeni durum açısından bakıldığında evli olmanın şizofreni gelişimi ve klinik seyri için koruyucu bir etmen olarak değerlendirilmesi görüşü hakimdir. Çünkü şizofreni bekar ya da boşanmış kişilerde daha sık görülmektedir (Lin ve diğerleri, 2022). Ancak, hastalığın başlangıç yaşları dikkate alındığında özellikle erkek cinsiyet için evlenebilme, eş seçme durumunun etkilendiği düşünülebilir. Diğer yandan evlilik sonrası başlayan hastalık sürecinin de boşanma oranlarındaki artışla ilişkili olduğu bilinmektedir (Jauhar ve diğerleri, 2022; Lin ve diğerleri, 2022). Toplumun geneli ile karşılaştırıldığında şizofreni tanılı bireylerin eğitim düzeyleri ve iş bulma imkanları daha düşüktür. Özellikle erken yaşta başlayan şizofreni akademik başarıyı, mesleki işlevselliği olumsuz olarak etkilemektedir. Uzun süreli ve sık hastane yatışı olan hastaların okula ve işlerine devam etmeleri kesintiye uğrayabilir. Şizofreni tanılı bireylerin toplumun geneli ile kıyaslandığında yaşam süreleri %20 daha kısadır. Çünkü şizofreni ölüm riskini artırır ve bu da tahmini ortalama 28.5 yıllık olası yaşam kaybıyla sonuçlanır (Yung ve diğerleri, 2023). Şizofreni tanılı bireylerde erken ölüm nedenlerinin başında eş tanılı

fiziksel hastalıklar gelmektedir. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda kalp damar hastalıkları ve diyabet başta olmak üzere çok sayıda fiziksel hastalık görüldüğü bildirilmiştir. Şizofrenide eş tanılı fiziksel hastalıkların seyri ve tedavi yanıtları da diğer hastalarla karşılaştırıldığında daha olumsuz sonuçları içermektedir. Çünkü şizofreni tanılı bireylerin sağlık hizmetlerinden yararlanma oranları, hastane başvuruları toplumun geneli ile karşılaştırıldığında daha düşüktür. Ayrıca hastaların tedaviye uyum oranları da daha düşüktür (Yung ve diğerleri, 2023). Şizofreniye ait yaşam tarzı değişiklikleri, fiziksel aktivite eksikliği/yokluğu ve tedavide kullanılan ilaçlara ait yan etkiler hastalarda bedensel hastalıkların ortaya çıkmasına ya da mevcut bedensel hastalığın klinik seyrini olumsuz olarak etkileyebilmektedir. Şizofreni tanılı bireylerde tütün, alkol ve madde kullanım bozukluğu da sık olarak izlenmektedir. Hastaların neredeyse tamamında (%90) nikotin bağımlılığı bildirilmiştir. Yine şizofreni tanılı bireylerin %30-50'sinde alkol ve madde kullanım bozuklukları mevcut olup, psikotik belirtilerin arttığı, şiddetlendiği dönemlerde bu maddelerin kullanımı da artmaktadır (Ward ve diğerleri, 2022). Şizofreni tanılı bireyler intihar ve kendine zarar verme davranışı bakımından da artmış risk taşımaktadır. İntihar şizofrenide erken ölüm nedenlerinin biridir ve olguların %10-15'inde tamamlanmış intihar izlenir. Diğer bir deyişle intihar, şizofreni tanılı bireylerde sık görülen bir ölüm nedenidir. Yine şizofreni tanılı bireylerin en az %50'sinin en az bir kez intihar girişiminde bulunduğu bildirilmiştir. Hastalarda cinsiyet açısından intihar davranışları arasında fark belirtilmemiştir. Şizofreni tanılı bireylerde hastalığın ilk beş yılı ve hastaneden taburcu olunan ilk haftalar intihar davranışı açısından en riskli dönemlerdir. Ayrıca genç yaş, daha yüksek eğitim düzeyi, depresif belirtilerin varlığı ve eş tanılı psikiyatrik ve fiziksel hastalıklarının olması da intihar davranışı için risk fak-

törleri arasında yer almaktadır (Olfson ve diğerleri 2021; Swann ve diğerleri, 2022).

Tanı

Şizofreni tanısı klinik belirtiler üzerinden değerlendirilir. Çünkü şizofreniye özgü bir tanısal bir biyobelirteç henüz mevcut değildir. Mevcut tanı sınıflandırmaları da belirti kümelerine göre düzenlenmiştir (Nestsiarovich ve diğerleri, 2017; Wójciak & Rybakowski, 2018). Hastalığın tanısında sıklıkla kullanılan sınıflama sistemi Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından hazırlanan Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Sınıflandırması (DSM)'dir (American Psychiatric Association, 2013). İlk kez 1952 yılında yayınlanan DSM-I'de 'şizofrenik reaksiyon' olarak tanımlanan hastalık 1968'de yayınlanan DSM-II'de 'şizofreni' adı ile yer almıştır. DSM-II'de henüz aşikar psikotik belirtilerin yer almadığı öncül dönemi ifade eden 'gizil şizofreni'den söz edilmiştir. Daha sonra yayınlanan DSM-III ve DSM-IV'de ise şizofreni tanı ölçütleri daha ayrıntılandırılarak, belirtilerin süresi ve ayırıcı tanısı üzerinde durulmuştur. DSM-5'e göre 'şizofreni spektrumu ve psikozla giden diğer bozukluklar' ana başlığı altında yer alan şizofreni tanı ölçütleri Tablo 1'de verilmiştir. Bir hastaya şizofreni tanısını koyabilmek için DSM-5'de yer alan A tanı ölçütlerinden en az birinin açıkça ya da eğer belirtiler aşikar değilse en az iki tanesinin olması veya B tanı ölçütlerinden en az iki tanesinin en az bir aydır zamanın önemli kısmında yer alması koşulu aranır (American Psychiatric Association, 2013).

<p>A. Aşağıdaki belirtilerden ikisinden (ya da daha çoğundan) her biri, bir aylık (ya da başarıyla tedavi edilmişse daha kısa) bir sürenin önemli bir kesiminde bulunur. Bunlardan birinin en az (1), (2) ya da (3) olması gerekir.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sanrılar 2. Varsanılar 3. Darmadağın konuşma (örn. sık sık konudan sapma gösterme ya da anlaşılmaz konuşma) 4. İleri derecede dağınık davranış ya da katatonik davranış 5. Silik (negatif) belirtiler (duygusal katılımda azalma ya da kalkışamama)
<p>B. Bu bozukluğun başlangıcından beri geçen sürenin önemli bir kesiminde, iş, kişilerarası ilişkiler ya da kendine bakım gibi, bir ya da birden çok başlıca alanda işlevsellik düzeyi, bu bozukluğun başlangıcından önce erişilen düzeyin belirgin olarak altındadır (ya da çocukluk ya da ergenlikte başlamışsa, kişilerarası, okulda ya da işle ilgili işlevsellik, erişilmesi beklenen düzeye erişemez).</p>
<p>C. Bu bozukluğun süregiden bulguları en az 6 ay sürer. Bu 6 aylık evre, A tanı ölçütünü karşılayan, en az bir aylık (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa süreli) belirtileri (açık evre belirtilerini) kapsamalıdır ve öncül ya da kalıntı belirti evrelerini kapsayabilir. Bu bozukluk, ön ve artakalan evreleri sırasında, yalnızca negatif belirtilerle ya da bu hastalığın A Tanı Ölçütünde sıralanan iki ya da daha fazla belirtinin eşikaltı biçimleriyle (örn. yadırganacak denli olağana aykırı inançlar, olağandışı algısal yaşantılar) kendini gösterebilir.</p>
<p>D. Şizoaffektif bozukluk ya da psikoz özellikleri gösteren depresyon bozukluğu ya da ikuçlu duygulanım bozukluğu dışlanır, çünkü ya açık evre belirtileriyle eşzamanlı olarak majör depresyon ya da mani dönemleri ortaya çıkmamıştır ya da açık evre belirtilerin olduğu sırada duygudurum dönemleri ortaya çıkmışsa bile bunlar hastalığın açık ve artakalan dönemlerinin toplam süresinin az bir kesiminde bulunmuştur.</p>
<p>E. Bu bozukluk bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç) ya da başka bir sağlık durumunun doğrudan fizyoloji ile ilgili etkilerine bağlanamaz.</p>
<p>F. Otizm açılımı kapsamında bir bozukluk ya da çocuklukta başlayan bir iletişim bozukluğu öyküsü varsa, şizofreni tanısı konulabilmesi için gerekli diğer belirtilerin yanı sıra belirgin sanrı ve varsanılar da en az bir aylık (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa) bir süreyle varsa, ayrıca şizofreni tanısı da konur.</p>

Tablo 1. DSM-5'e göre Şizofreni Tanı Ölçütleri*

*Amerikan Psikiyatri Birliği, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı Beşinci Baskı (DSM-5). Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı'ndan. Çev. Köroğlu, E. Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2013.

Etiyoloji

Bugüne kadar şizofreninin oluş mekanizmasını açıklamaya yönelik özellikle nörokimyasal, nörogörüntüleme ve genetik çalışmalardan güçlü kanıtlar elde edilmiş olsa da, şizofreni patogenezi ve etiyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Şizofreni etiyolojisi ile ilgili olarak benimsenen iki önemli varsayıma göre erken çocukluk dönemindeki genetik ve çevresel faktörler hastaların beyin gelişimini olumsuz etkileyerek şizofreni için yatkınlık oluşturmakta ve ileri yaşlarda yaşanan stresli yaşam olayları sonrası hastalık belirtileri ortaya çıkmaktadır (Crawford & Go, 2022).

Genetik

Şizofrenide genetik bir yatkınlığın olduğu çok eski yıllardan bu yana dikkati çeken bir durumdur. Bu konuda yapılan çalışmalarda şizofreni etiyolojisinde genetik yatkınlığın önemli bir rol üstlendiğine ait bulgular elde edilmiştir (Zamanpoor ve diğerleri, 2020). Ailesinde şizofreni olan bireylerde olmayan bireylere göre şizofreni geliştirme riski daha yüksektir. Çünkü şizofreni yaygınlığı genel toplumda %1 iken, birinci derece yakınlarında şizofreni tanısı olan bireylerde bu oran %8-10'dur. Eğer ebeveynlerden birinde şizofreni tanısı mevcut ise hastalanma risk %13-14'dür. Ebeveynlerden her ikisi de şizofreni ise bu oran %50'ye kadar yükselir (Nehme ve diğerleri, 2022). Şizofreni ile ilgili genetik çalışmalar ikiz, aile ve evlat edinme çalışmalarıdır. Şizofreninin genetik geçiş şekli tam olarak bilinmemektedir. Evlat edinilmiş şizofrenili tanılı bireylerin biyolojik akrabalarında evlat edinen biyolojik olmayan yakınlarına göre şizofreni görülme oranının artmış olması, şizofreni etiyolojisinde genetik dağılımın önemli olduğuna işaret etmektedir. Evlat edinme çalışmaları aynı zamanda şizofreni gelişiminde çevresel faktörler ile genetik faktörlerin etkilerini açıklamada önemlidir. Şizofreni tanılı anne ya da baba tarafından evlat edil-

miş ve yetiştirilmiş, biyolojik ebeveynlerinde şizofreni bulunmayan bireylerde şizofreni riskinin artmadığı gösterilmiştir. İkiz çalışmalarının sonuçları incelendiğinde ise tek yumurta ikizlerinin çift yumurta ikizlerine göre şizofreni geliştirmeye üç kat daha yatkın olup, eş zamanlı hastalanma oranları tek yumurta ikizlerinde %45-58, çift yumurta ikizlerinde ise %12-14 olarak saptanmıştır. Son yıllarda yapılan moleküler genetik çalışmaların sonuçları da şizofreni için umut vericidir. Özellikle belli kromozom bölgeleri üzerine etkileri olan genlerin varlığına ilişkin sonuçlar dikkat çekicidir. Örneğin, Dopamin 3 (D3) ve serotonin -2A (5-HT2A) reseptörlerine etkileyen en az iki gen allelinin varlığı durumunda hastalığın gelişme riski artmaktadır. Büyük örneklemli bağlantı çalışmalarının sonuçlarına göre özellikle disbindin, prolin dehidrogenaz, nöroregülin-1 (NRG-1) ve katekol-O-metiltransferaz (COMT) ile şizofreni arasında bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Benzer şekilde 1q, 2q, 5q, 6p, 8p, 10p, 13q, 15q, 18q, 22q kromozomlarının da şizofreni gelişiminde etkili olduğuna ait sonuçlar mevcuttur (Nehme ve diğerleri, 2022). Özellikle 22q11 kromozomundaki delesyon ile şizofreni gelişmesi arasında önemli veriler mevcuttur. Bu kromozomal bölgelerin ileri analizi özgül aday genlerin tanımlanmasını sağlamış ve aday genler; alfa-7-nikotinik reseptör, DISC-1(Disrupted in sch), COMT, NRG-1, RGS 4 (regulator of G-protein signaling 4), G72 (G aminoacid oxidase activator) ve disbindin olarak belirlenmiştir. Bu aday genler arasında en güçlü kanıtlar disbindin ve NRG-1'e aittir. Ancak, bu genlerin ürettikleri proteinlerin şizofreniye nasıl katkıda buldukları henüz tam olarak netleşmemiştir.

Çevresel faktörler

Şizofreniye neden olabilecek birkaç çevresel etken tanımlanmıştır. Strese neden olan yaşam olayları, göç, doğum mevsimi çevresel faktörler arasında yer alır. Şizofreni kış doğumlarında daha sık görülür ve kış aylarında doğan bireylerde şizofreni gelişmesi oranı yaz aylarında doğanlara göre %12 daha fazladır (Crawford and Go, 2022). Kış aylarında ya da bahar aylarının başında doğanlarda şizofreninin daha fazla görülmesinin nedeni viral enfeksiyonlar ile ilişkilendirilmiştir. Şizofreni etiyojisinde intrauterin geçirilen enfeksiyöz nedenlere bağlı immünolojik olayların olası rolleri çok eski yıllardan beri bilinmektedir. Özellikle influenza pandemisi sonrası şizofrenili olgu sayısının artması da bu görüşü destekler niteliktedir. Anne karnında iken, özellikle ikinci trimesterde geçirilen influenza, varisella zoster, epstein barr, herpes simpleks veya sitomegalovirüs daha az olasılıkla rubella gibi virüs enfeksiyonları şizofreni riskini arttırabilir. Bu gözlem maternal enfeksiyonun ateş ve sitokin aktivasyonu gibi yollarla aktif sinir hücresi göçü sırasında normal beyin gelişimini bozması ile ilişkilendirilmiştir. Başka bir deyişle anne karnında iken viral veya bakteriyel bir enfeksiyon ile karşılaşma sonucu artan sitokin miktarı ve yüksek ateş beyin gelişimini etkileyerek şizofreni patogenezinde önemli bir rol üstlendiği ileri sürülmüştür. Bununla birlikte nörotropik bir virüs beyin belli bölgelerindeki sinir hücrelerini enfekte eder ve etkilenen nöron sisteminde işlev bozukluklarına yol açar. Şizofreni gelişiminde prenatal sorunlar ve doğum ile ilgili komplikasyonlar risk faktörü olarak belirtilmiştir. Çünkü şizofreni tanılı hastaların geçmiş öyküleri incelendiğinde şizofrenisi olmayanlara göre daha yüksek oranda prenatal ve doğum komplikasyonları bildirilmiştir. Özellikle erken yaşta başlayan Şizofreni tanılı bireylerde fetal dönemde kan uyuşmazlığı, gebelik döneminde

annenin iyi beslenmemesi, folat eksikliği, sigara, alkol, madde kullanımı, kanama, hipoksi, preeklamsi, diyabet, uterus atonisi, sezeryan ile doğum, baş çevresinin küçük olması, düşük doğum ağırlığı, konjenital malformasyon varlığı gibi fetal gelişim bozuklukları gösterilmiştir. Bu tür prenatal ve perinatal komplikasyonlar şizofreni riskini 1.5-1.9 kat arttırmaktadır. Ayrıca birden fazla komplikasyon olduğunda şizofreni başlangıç yaşı daha erken yaşa kaydığı, hastalığın daha süregelen bir gidiş sergilediği, negatif belirtilerin daha baskın olduğu belirtilmiştir (Zhang ve diğerleri, 2022).

Nörogelişimsel kuramlar

Olağan dışı hücre göçü ve diğer olağan dışı gelişim belirteçlerinin olmasıyla birlikte postmortem kanıtlar şizofreninin nörogelişimsel varsayımını desteklemektedir. Bu kurama göre genetik ve erken yaşta yaşanan gelişimsel sorunların birlikteliği beyinde hasarlanmaya yol açmaktadır (Wahbeh & Avramopoulos, 2021). Genetik ve epigenetik olaylar sonucu nörogelişimsel olgunlaşma bozulur ve bu durumdan nöronların gelişimi olumsuz olarak etkilenir. Nöron hücrelerinin çoğalması, göçü, sinaps gelişimi gerçekleşemez. Gebelik döneminde merkez sinir sistemi gelişimi sırasında nöron hücreleri korteksi oluşturmak için ilgili alana göç ederler. Bu arada nöronların aralarında sinaptik bağlantıların gelişmesi ile nöronal devreler oluşur. Şizofreni tanılı bireylerde ise nöronların bu zorunlu göçü tam olarak tamamlanamaz ve nöronlar farklı bir alanda kalırlar. Şizofreni belirtileri ergenlik ve genç erişkinlik döneminde başlar. Bunun nedeni olarak şizofrenide aşırı sinaptik budanma olarak belirtilmiştir. Bu yaş dönemindeki sinaptik budanmanın belli bir düzeyin üstünde olmasının şizofreniyi başlatabileceği ileri sürülmüştür. Yine beyindeki yapısal anomaliler ve eksikliklerin gizil bir dönemi takiben şizofreninin başlamasında etkili olduğu da bildirilmiştir. Özellikle araknoid kistler

ve korpus kollozum anomalileri şizofreni tanılı bireylerde sık olarak izlenir. Erken yaşlarda yaşanan nöron oluşumu, sinyalizasyon ve nöral devre bozukluklarının nörogelişimin ilerleyen evrelerine de etki ederek şizofreni belirtilerinden sorumlu olduğu görüşü kabul görmektedir (Rantala ve diğerleri, 2022). Nörogelişim kuramında ele alınan bir diğer bulgu ise, şizofreni tanılı bireylerde gliozisin olmamasıdır. Bu durum da şizofreni nöropatogenezinde prenatal özelliklerin rolünü desteklemektedir. Çünkü glial değişimler genellikle yetişkinlik döneminde başlayan beyin hasarlanmalarında ve özellikle Alzheimer tipi demans tanılı hastalarda izlenir. Diğer bir deyişle gliozis nörogelişimin erken evrelerinde görülmemektedir.

Nörodejenerasyon kuramı

Şizofreninin nöropatolojik incelenmesi hastalığın nörodejeneratif bir süreç mi yoksa nörogelişimsel bir süreç mi olduğu konusunda net sonuçlar vermemektedir (Li ve diğerleri, 2021). Birkaç çalışmada şizofreni tanılı bireylerin beyinde nörodejeneratif bir hastalık sürecini ve bu sürece verilen nöropatolojik yanıt olan gliozisi saptanmış olsa da çalışmaların çoğunda nörogelişim kuramında da belirtildiği gibi gliozis gösterilememiştir. Ancak, yine de gliozisin olmaması nörodejeneratif süreci dışlamamaktadır. Çünkü erken gelişim sürecindeki programlanmış hücre ölümüne gliozis eşlik etmeyebilir. Şizofrenide nörodejeneratif hastalıkların bazı özelliklerinin bulunduğu düşünülmüştür. Ancak, şizofrenin diğer bilinen nörodejeneratif hastalıklardan daha farklı bir klinik seyir sergilediği de bildirilmiştir (Li ve diğerleri, 2021). Çünkü şizofrenide hastalığın ilk dönemlerinde negatif belirtilerin çok fazla yer almayıp, hastalığı ileri evrelerinde ise negatif belirtilerin baskın olması nörodejeneratif bir sürecin varlığına işaret etmektedir. Yine özellikle geç tanı alma ya da uzun süre tedavisiz kalma durumunun şizofreni tanılı bireyleri olumsuz etkilediği,

bu hastalarda prognozun daha kötü olduğu da bilinmektedir. Çünkü tedavi almayan ya da tedavi uyumu iyi olmayan hastalarda bilişsel işlevlerdeki yeti yitimi düzenli tedavi alan şizofreni tanılı bireylere göre daha hızlı ve daha şiddetlidir. Başka bir deyişle bu durum şizofreni tanılı bireylerde nörodejeneratif bir sürecin olduğunu göstermektedir. Antipsikotik ilaç tedavisi ile hastalardaki bilişsel işlevlerdeki yıkımın azalması ya da düzelmesi de nörodejeneratif kuramı destekleyen bir sonuçtur. Ayrıca nörodejenerasyon kuramı içinde N-Metil-D-Aspartat (NMDA) reseptörlerinin işlevinde azalma, toksisite, oksidatif stres düzeneklerinde bozulma sonucu serbest radikallerdeki artış ile hücre membran yapısı ve metabolizmasındaki bozulmaları içeren patofizyolojik süreçler de yer almaktadır (Stone ve diğerleri, 2022).

Biyokimyasal kuram

Şizofrenideki beyin işlev bozukluğunda karmaşık biyokimyasal olaylar üzerinde durulmaktadır. Özellikle dopamin, norepinefrin, serotonin, glutamat, gaba aminobütirik asit (GABA), asetilkolin gibi nörotransmitterler ile büyüme hormonunun şizofreni etiolojisinde yer aldığı kabul edilmektedir.

a) Dopamin

Şizofreni etiolojisinde en çok araştırılan nörotransmitterlerin başında gelen dopamin, merkezi sinir sistemi ve periferik sinir sisteminin çeşitli bölgelerinde sentezlenen bir amindir. Şizofrenide dopamin aktivitesinde artış olduğu düşünülmektedir. Postmortem incelemelerde özellikle D2 reseptör yoğunluğunun artmış olduğu saptanmıştır. Ayrıca şizofreni tedavisinde yer alan ve dopamin antagonisti ilaçların hastalık belirtilerinin düzelmesinde etkili olması da dopamin hipotezini desteklemektedir. Çünkü bu konuda bugüne kadar yapılan çalışmalarda şizofreni tanılı hastaların beyin omurilik

sıvılarında, serum örneklerinde sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek oranda dopamin yıkım ürünleri elde edilmiştir. Başka bir deyişle şizofreni belirtileri ile yüksek dopamin düzeyi arasında bir ilişki söz konusudur (Weinberger, 2022). Beyindeki aktif dopamin yollarından bir olan mezolimbik yoldaki artmış dopaminerjik aktivitenin şizofrenin pozitif belirtilerinden sanrı ve varsanı oluşumuna neden olduğu görüşü kabul görmektedir. Diğer yandan mezokortikal dopamin yolağındaki azalmış dopaminerjik aktivitenin ise hastalardaki bilişsel ve duygudurum belirtilerine yol açtığı görüşü hakimdir. Dopamin üzerine etki ederek dopaminerjik aktivitede artışa neden olan amfetamin, kokain gibi bazı uyarıcıların sağlıklı kişilerde psikoz tablosuna yol açması da şizofrenide dopamin düzensizliği kuramını desteklemektedir. Dopamin kuramına göre mezokortikal dopamin yoğunluğunda azalma olmasının daha çok negatif belirtiler ve bilişsel yetilerde bozulma ile; mezolimbik alandaki dopamin artışının ise pozitif belirtilerle ilişkili olduğu bilinmektedir (Cuesta ve diğerleri, 2022).

b)Norepinefrin

Şizofreni etiolojisinde yer aldığı düşünülen bir diğer nörotransmitter norepinefrindir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda şizofreni tanılı olgularda yüksek norepinefrin düzeyine dikkat çekilmiş olmasına rağmen, şizofreni etiolojisindeki rolü tam olarak bilinmemektedir. Norepinefrinin özellikle hastalığın başlangıcındaki rolü belirsizdir. Çünkü, şizofreni tedavisinde kullanılan atipik antipsikotik ilaçların GABA nöronlarındaki 5HT_{2C} (5-hidroksitriptamin) reseptörleri üzerine olan antagonist etki ile norepinefrin düzeyinde artışa neden oldukları bildirilmiştir (Nagamine, 2020). Tedaviye dirençli olguların klozapine iyi yanıt vermesi de bu ilacın norepinefrin üzerine olan etkisi ile ilişkilendirilmiştir. Şizofrenide artmış dopamin ve norepinefrin düzeylerinin

hastalardaki bilişsel işlevler ve duygudurum belirtileri üzerine olumlu etkileri olduğu belirtilmiştir. Anhedoni, şizofrenide sıklıkla gözlenen bir durumdur ve noradrenerjik sistemde işlev bozukluğunun bir sonucu olabileceği düşünülmektedir. Fakat bu konu ile ilgili veriler çelişkilidir. Şizofreni tanılı bireylerde BOS ve plazma norepinefrin düzeyinin yüksek olduğu, bu yüksekliğin dopaminerjik sistemde aktivite artışına yol açtığı belirtilmiştir (Nagamine, 2020).

c)Serotonin

Şizofreni fizyopatolojisinde serotoninin önemi giderek artmaktadır. Serotonine benzeyen ve serotonin reseptörlerine bağlanan bir bileşik olan lizerjik asit dietilamid (LSD) kullananlarda varsanılıların görülmesi hiposerotonin varsayımını desteklemektedir. Bu gözlemler şizofreni etiolojisinde serotoninin yeri olabileceğine işaret etmektedir (Tsegay ve diğerleri, 2020). Çünkü başta klozapin olmak üzere atipik antipsikotiklerin güçlü serotonin antagonistik etkileri de şizofreni etiolojisinde serotoninin rolü olduğuna katkıda bulunmaktadır. Şizofreni etiolojisini aydınlatmaya yönelik yapılan biyokimyasal, nörogörüntüleme çalışmalarında serotonin sistemindeki bozulmaya dikkat çekilmiştir. Özellikle otopsi sonuçlarını içeren çalışmalarda BOS'da serotonin ve serotonin taşıyıcısında azalma, 5HT_{1A} reseptör oranında artış olduğu bildirilmiştir. Yine dopamin ve serotonin sistemi arasında bir etkileşime dayalı bir ilişki söz konusudur ve bu ilişkinin şizofreni patofizyolojinde önemli olduğu düşünülmektedir. Antidepresan ilaçlardan olan selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSGI) dopaminin baskılanmasını artırarak şizofrenideki duygudurum ve negatif belirtilerin kontrolüne yardımcı olurlar. Özellikle şizofreninin ilerleyen dönemlerinde veya negatif belirtileri daha ağırlıkta olan hastalarda serotonin sistemi ile ilgili düzensizlik daha belirgindir. Dopamin ve serotonin reseptörleri üzerinden etki eden

ilaçların kullanımı ile şizofreni etiyolojisindeki dopamin ve serotonin arasındaki karşılıklı etkileşim daha fazla sorgulanır hale gelmiştir. Çünkü serotonerjik sistemin dopamin üzerindeki baskılayıcı rolü önemlidir. Son yıllarda şizofreni tedavisinde kullanımları hızla artan, şizofreni belirtilerini üzerinde tedavi etkililiği yüksek, daha az yan etki profiline sahip atipik antipsikotik ilaçların etki mekanizmaları serotonin antagonizması ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür.

d)GABA

GABA merkez sinir sistemindeki temel inhibitör nörotransmitterdir. GABA işlevleri GABA-A ve GABA-B reseptörleri tarafından yürütülür. Şizofrenide prefrontal GABAerjik nöronlarda bozulma olduğu ve özellikle kortekste GABA nöronlarında azalma, GABA-A reseptör sayısında artma bildirilmiştir. GABAerjik sistemdeki düzensizlikler dolaylı olarak dopamin ve norepinefrin düzeyinde artışa yol açmaktadır. Ayrıca şizofrenide görülen uyku bozukluğunda da GABAerjik sistemin rolünün olduğu düşünülmektedir (Luvsannyam ve diğerleri, 2022).

e)Glutamat

Beynin ana uyarıcı nörotransmitteri olarak görev yapan glutamat, dopamin, serotonin, GABA ve norepinefrinin diğer nörotransmitterlerin salınımına etki eder. Şizofrenide glutamat aktivitesinde düzensizlikler olduğu bildirilmiştir. Bu konuda yapılan çalışmalarda glutamaterjik sistemde yer alan NMDA reseptör antagonisti olan ketamin gibi ilaçların kullanımına bağlı şizofreni belirtilerinin ortaya çıkması ya da şizofreni tanılı bireylerde belirtilerin alevlenmesi şizofreni etiyolojisinde glutamatın da yer alabileceğine işaret etmektedir. Glutamat dopamin düzeyini artırırken GABA etkinliğini azaltır. Konu ile ilgili otopsi çalışmalarında da beyinde özellikle talamusta yer alan NMDA reseptörlerinde

azalma olduğu bildirilmiştir. Bu azalmanın sonucu mezokortikal dopamin yolağının yeterli olarak uyarılmasına neden olur. Ayrıca şizofreni etiyolojisinde aday genler arasında yer alan NRG-1 ile glutamat arasında bir ilişki olduğu da ileri sürülmüştür. Şizofrenide negatif ve bilişsel belirtilerin ortaya çıkmasında glutamat varsayımı dikkat çekicidir. Ancak, glutamatın şizofreni etiyolojisindeki rolü henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Bununla birlikte NMDA reseptör kompleksini aktive eden D-serin, D-sikloserin, glisin gibi bileşiklerin şizofreni tedavisinde yer alabileceği ileri sürülmektedir (Uno & Coyle, 2019). Şizofreni tedavisinde glisin taşıyıcı (GlyT1) inhibitörlerinin rolünü açıklayan çalışmalar mevcuttur. Özellikle GlyT1 inhibitörlerinin negatif semptomların tedavisinde etkili olabileceği belirtilmiştir (Zakowicz & Pawlak, 2022). Ancak bilişsel işlevler üzerine olan etkilerine ait kanıt yoktur.

f) Asetilkolin

Şizofrenide özellikle bilişsel işlevler üzerinde etkili olan asetil kolin; dolaşımda bulunan kolinin asetil kolin estera enzimi ile etkileşimi sonrası oluşur. Nikotinik ve muskarinik olarak bilinen iki tür reseptörü vardır. Tedavi almayan şizofreni tanılı bireylerdeki ekstrapiramidal yan etkilerin dopamin ve asetilkolin arasındaki dengenin bozulması sonucu olduğu kabul edilmektedir. Şizofreni etiyolojisinde özellikle muskarinik reseptörlerin yer aldığını belirten çalışmalarda beyinde muskarinik reseptörlerin sayıca azaldığı bildirilmiştir (Yohn ve diğerleri, 2022).

g)Büyüme Hormonu

Şizofreni etiyolojisinde önemli bir rol üstlendiği kabul edilen dopamin, büyüme hormonunun salınımını inhibe eder. Şizofreni tanılı bazı hastalarda büyüme hormonu düzeyi yüksek iken, bazı hastalarda da normal değerler elde edilmiştir. Büyüme hormonunun şizofreni etiyolo-

lojisindeki yeri henüz tam olarak bilinmemektedir (Luv-sannyam ve diğerleri, 2022).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda oksitosin, fosfodies-teraz, nörokinin ve glisin şizofrenide çok önemli bir rol oynadığına dair önemli kanıtlar sunmaktadır (Doshi ve diğerleri, 2023). Artan kanıtlar, oksitosinin sosyal bilişin düzenlenmesinde bir nörotransmitter olarak hareket ettiğini göstermektedir (Goh & Lu, 2022). Ancak, oksitosinin şizofrenide sosyal biliş ve sosyal işlevsellikteki eksikliklerle nasıl bir ilişkisinin olduğu konusunda hala tam bir görüş birliği yoktur. Bozulmuş sosyal biliş ile kendini gösteren sosyal işlev bozukluğu, şizofrenide daha kötü prognoza katkıda bulunmaktadır. Şizofrenide oksitosin kullanımı ile ilgili gelecekteki çalışmaların, tanıdan ziyade etkilenen davranışsal alana, örneğin sosyal bilişe odaklanması faydalı olabilir.

Beyinde Yapısal ve İşlevsel Bozukluklar

Son yıllarda şizofreniyi beyin nöral döngülerinin bir bozukluğu olarak gören bakış açısına doğru bir yönelme olmuştur. Bu bakış açısına göre yapısal veya işlevsel bir lezyonun tüm döngünün işlevsel bütünlüğünü bozduğu iddia edilmektedir. Prefrontal korteks ve limbik sistem varsayımları şizofreninin ana nöroanatomik varsayımlarıdır. Prefrontal gri ve beyaz cevherin veya her ikisinin de hacimlerinde azalma olduğu prefrontal metabolizma ve kan akımında değişiklikler olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte ventriküllerde genişleme olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca hipokampal ve entorinal kortekste hacim azalması ve metabolizma değişikliği gösterilmiştir. Prefrontal korteksle limbik sistemi bağlayan nöral döngü varsayımlarındaki en ilginç nokta hipokampal morfolojik anormalliklerle prefrontal korteks metabolizması veya işlevi veya her ikisinin arasında bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalardır (Keshavan ve diğerleri, 2020). Nörogörüntüleme çalışmalarının birçoğunda şizofreni tanılı bireylerin beyin nöronal ve

sinaptik yapılarında zayıflamalar saptanmıştır. Özellikle tek foton emisyon tomografi (SPECT) ve pozitron emisyon tomografi (PET) gibi işlevselliği görüntüleyen çalışmalarda beyin pek çok alanında kanlanmanın azaldığı ve belirgin metabolik düzensizliklerin olduğu bildirilmiştir. Şizofrenide beyin temporal ve frontal bölgelerindeki azalma ile hastalığın negatif belirtileri arasında ilişki olduğu ve negatif belirtileri daha baskın olan hastalarda beyindeki kanlanma azalmasının daha yoğun olduğuna dikkat çekilmiştir (Keshavan ve diğerleri, 2020).

Stres-diatez modeli

Strese yol açan yaşam olayları ile ruhsal hastalıkların gelişimi arasında bir ilişki olabileceği birçok çalışmada bildirilmiştir. Özellikle erken yaşlarda yaşanan travmatik olaylar yetişkin dönemde gelişen ruhsal bozukluklar için risk faktörü olarak kabul görmektedir. Şizofreni tanılı bireylerin de hastalık belirtileri başlangıcı öncesi stresli yaşam olayları yaşadıkları ve örseleyici bu tür olayların şizofreni başlangıcındaki önemi belirtilmiştir. Konu ile ilgili yapılan çalışmalarda şizofreni tanılı bireylerde kontrol grubuna göre daha yüksek serum kortizol seviyesi saptanmıştır. Yüksek kortizol seviyesinin hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı (HPA) üzerinden dopamin salınımını etkilediği ileri sürülmüştür. Çünkü strese yol açan olaylar nörokimyasal kalıcı değişikliklere neden olabilir ve bu durum bireyleri psikiyatrik hastalıklar için duyarlı hale getirebilir. Şizofreni tanısı olan bireylerde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında çocukluk çağı örseleyici yaşam olaylarının daha yüksek olduğunu bildiren çok sayıda çalışma mevcuttur. Çünkü çocukluk çağı travmaları ile şizofreni gelişimi arasındaki ilişki ilgi uyandırmıştır. Şizofreni tanılı bireylerde %46-80 gibi oranlarda çocukluk çağı travmatik yaşantısı bildirilmiştir. (Akbey ve diğerleri, 2019; Uyan ve diğerleri, 2022). Erken çocukluk döneminde istismara maruz kalanlarda

kontrol grubu ile karşılaştırıldığında şizofreni belirtileri 1,7-15 kat daha yüksek bulunmuştur (Marchi ve diğerleri, 2022). Yine strese yol açan bir olay sonrası ilk yedi ay içinde şizofreni gelişmesinin normal topluma göre iki kat artmış olduğu belirtilmiştir (Akbeş ve diğerleri, 2019). Bugüne kadar yapılan çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde şizofreni tanılı bireylerdeki yüksek oranda saptanan örseleyici yaşam olaylarının hastalığın etiolojisinde yer alabileceğine işaret etmektedir.

Tedavi

Tedavide hedeflenen hastalık belirtilerin giderilmesinin yanında, yeti yitiminin azaltılması ve hastanın psiko-sosyal uyumunun artırılmasıdır. İlk zamanlarda hastalardaki pozitif belirtilerin kontrol edilmesi ya da giderilmesinin tedavide yeterli olabileceği düşünülürken, bugün ise bilişsel işlevler, negatif belirtilerin de tedavide yer alması kabul edilmektedir. Çünkü günümüzdeki sağaltım olanakları ile şizofrenili hastalarda her alanda iyi bir remisyon elde edilebilmektedir.

Farmakolojik Tedaviler

Şizofreni tedavisinde ilk sırada farmakolojik yaklaşımlar yer almaktadır. Tarihsel olarak bakıldığında, 1950 yılında rastlantısal olarak antipsikotik etkisi fark edilen klorpromazin ile nöroleptik ilaçlar şizofreni tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Başka bir deyişle klorpromazinin keşfi psikofarmakolojik tedavilerinin başlangıcı olmuştur. Klorpromazin kullanımını takiben halen en önemli antipsikotiklerden olan haloperidol kullanıma girmiştir. Son yıllarda psikofarmakoloji alanındaki gelişmelerle ruhsal bozuklukların tedavisinde büyük ilerlemeler elde edilmiştir. Şizofreni tedavisinde tipik ve atipik antipsikotik olmak üzere iki grup ilaç kullanımı mevcuttur. Tipik ya da klasik antipsikotik ilaçlar dopamin reseptörlerini, atipik ya da ikinci kuşak antipsikotik

olarak adlandırılan ilaçlar ise serotonin ve dopamin reseptörlerini inhibe edici etki göstermektedir. Tipik antipsikotik ilaçlar (haloperidol, züklopentiksol, pimozid, flufenazin, flupentiksol vb) güçlü antipsikotik etkilerine rağmen, yüksek oranda ekstrapiramidal semptomlara (EPS) neden olurlar. Bu ilaçların pozitif belirtiler üzerine etkileri belirgin olmasına karşın, negatif ve bilişsel belirtiler üzerinde etkileri zayıftır. Tipik antipsikotiklerin kullanımına bağlı gelişen yan etkiler yeni tedavi arayışlarını hızlandırmıştır. Dirençli şizofreni tedavisinde altın standart olarak kabul edilen klozapinin 1990 yılındaki keşfi ile atipik antipsikotik ilaçlar şizofreni tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Ketiapin, olanzapin, risperidon, ziprasidon, asenapin, paliperidon, aripiprazol gibi atipik antipsikotik ilaçlar şizofreni tanılı hastaların pozitif belirtilerini kontrol etmede başarılı oldukları gibi negatif, depresif ve bilişsel belirtiler üzerine de etkili oldukları konu ile ilgili çok sayıda çalışmada bildirilmiştir. Ayrıca bu ilaçların tipik antipsikotiklere göre daha az EPS, metabolik yan etkileri ile prolaktin yüksekliğine neden olmaması da üstünlükleri olarak kabul edilmektedir (Toto ve diğerleri, 2019).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda muskarinik asetilkolin reseptörü (mAChR) aktivatörleri, oksitosin reseptörü, fosfodiesteraz sistemi, nörokinin reseptörü ve GlyT1'lerin şizofreni tedavisinde olası etkileri ele alınmıştır. (Doshi ve diğerleri, 2023). Alzheimer hastalığının (AD) bilişsel belirtileri için geliştirilen M1/M4 tercihli bir mAChR agonisti olan xanomeline'nin antipsikotik aktiviteye sahip olduğunun anlaşılması ile mAChR aktivatörlerinin şizofreni tedavisinde yer alabileceği bildirilmiştir (Yohn ve diğerleri, 2022). N-metilglisin (sarkozin), bitopertin ve kimyasal sentezle elde edilen türevler dahil olmak üzere birçok ilacın şizofreni tedavisinde klinik etkinliği kanıtlanmıştır (Zakowicz & Pawlak, 2022) Şizofreni tanılı bireylerdeki bilişsel es-

neklilik eksikliklerinin giderilmesinde fosfodiesteraz tip 4 inhibitörü olan roflumilast'ın doza bağlı bilişsel güçlendirici etkilere sahip olduğu ve bilişsel esnekliğin iyileştirilmesinde umut vaat ettiği bildirilmiştir. (Livingston ve diğerleri, 2021). Tüm bu olası tedavi yaklaşımların şizofreni tedavisindeki yerini belirleyebilmek için daha fazla kanıtı ihtiyaç vardır. Ancak, şizofreni tedavisinde birden fazla antipsikotik ilaç reçete edilmesine rağmen, yeni yaklaşımların ve/veya mekanizmaların akla yatkın olduğunu da göstermektedir. Ayrıca, gelecekte önemli ölçüde iyileştirilmiş sonuçlar elde etmek için yeni terapötik ajanlar da dahil olmak üzere hassas ve özgül tanı araçları ile güvenli ve etkili müdahaleler gereklidir.

Elektro-Konvülsif Terapi (EKT)

Şizofrenide tedavisinde psikofarmakolojik tedavilerin kullanımı sonrası EKT daha az tercih edilmektedir. Ancak ilaç tedavisinde yanıt alınamayan, ilaç tedavisi kullanamayan, saldırgan davranış sergileyen, katatonisi olan hastalarda EKT uygulanabilir. Ayrıca ciddi intihar düşüncesi, planı olan ya da intihar girişiminde bulunan, duygudurum belirtileri ön planda olan şizofreni tanılı hastaların tedavisinde de EKT'ye öncelik verilebilir. Son yıllarda klozapine kısmi yanıt veren ya da klozapine dirençli olguların tedavisinde klozapine EKT'nin eklenmesinin tedavi başarısını arttırdığına ilişkin sonuçlar bildirilmiştir (Ali ve diğerleri, 2019).

Psikososyal Tedaviler

Şizofreni tedavisinde ilk sırada farmakolojik tedavi yer alsa da, hastalarda psikososyal tedavilerin önemi yadsınmaz. Çünkü hastalığın tüm belirtilerini kontrol etmede ve yinleme ile hastaneye yatış oranlarını düşürmede sadece ilaç tedavilerinin yeterli olmadığı bilinmektedir. Bu nedenle hastaların yaşam kalitesini ve tedavi uyumunu arttırabilmek için sosyal ilişkilerinin geliştirilmesi ve problem çözme becerilerinin kazandı-

rılması gereklidir. Psikososyal tedaviler hastaların ilaç tedavisine uyumunun artmasına ve bu şekilde hastaneye yatış oranlarının düşmesine yardımcı olur (Bighelli ve diğerleri, 2021). Temel olarak şizofreni tanılı bireylerin; bilişsel, kişiler arası iletişim ve sorun çözme becerilerini geliştirmek, tedavi uyumunu arttırmak, hastalığa ait uyarı işaretlerini tanımak ve izlemek, alkol madde kullanımını önlemek gibi konular psikososyal tedavinin hedefleri arasında yer alır.

Aile Tedavisi

Şizofreni bireyi ilgilendirdiği gibi hastanın ailesini de etkiler. Ülkemizde olduğu gibi dünyada da hastaların önemli bir kısmı aileleri ile birlikte yaşamaktadır. Hastaya bakım veren aile bireyleri hasta ile birlikte şizofreni ile mücadele etmek zorunda kalır ve bu durum aile işlevlerini etkilemektedir. Başka bir deyişle şizofreni aslında tüm aileyi ilgilendiren bir hastalıktır ve tedavide hasta ile birlikte ailenin de ele alınması önemlidir. Bu amaçla bakım verenlerin yükünü azaltabilecek önlemlerin alınması, ailenin hastalık hakkında bilgilendirilmesi, aile içi iletişimin artırılması, stres yönetimi becerilerinin kazandırılması aile terapilerinin başlıca hedefleri arasında yer almaktadır (Rodolico ve diğerleri, 2022).

Psikososyal Beceri Eğitimi

Son yıllarda şizofreni tanılı bireylerin tedavilerinde hastaların topluma etkin bir şekilde kazandırılmasında psikososyal beceri eğitimin önemi vurgulanmaktadır. Bu amaçla hastalara model alma, rol oynama ve sosyalleşme ile ilişkili yapılandırılmış eğitim programları uygulanmaktadır. Bu programlar sayesinde hastaların sosyal iletişim becerileri artırılarak izolasyonun önlenmesi ve tedavi uyumunun artması amaçlanmıştır (Bighelli ve diğerleri, 2021).

Bilişsel Davranışçı Terapi (BDT)

BDT, başta duygudurum bozuklukları olmak üzere çok sayıda psikiyatrik bozukluğun tedavisinde kullanılmaktadır. Şizofrenide psikofarmakolojik tedavi ile eş zamanlı uygulanan BDT'nin, hastalığın yinelenmesini ve hastane yatış oranlarını azalttığı bildirilmiştir. Özellikle psikoeğitim, problem çözme, bilişsel yeniden yapılandırma, işlevsel olmayan düşüncelerin kontrolünde BDT önerilmektedir (Kart ve diğerleri, 2021).

Gidiş ve Prognoz

Şizofrenide prognozu etkileyebilen pek çok faktör mevcuttur. Özellikle hastalanmadan önceki kişilik yapısı, çevresi, ailesi ile olan iletişimi, işlevsellik, problem çözme becerilerinin düzeyi prognoz üzerinde etkilidir. Hastalık öncesi belli kişilik özelliklerine (şizotipal, şizoid) sahip ve psikososyal işlevselliği bozuk olanlarda hastalığın seyri daha olumsuzdur. Şizofreni ile ilgili olumlu ve olumsuz prognoz göstergeleri Tablo 2'de verilmiştir (Ishii ve diğerleri, 2022).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Çok eski yıllardan bu yana tanımlanmış olmasına rağmen, şizofreninin etiolojisi ve risk faktörleri henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Epidemiyolojik, klinik ve nörogörüntüleme çalışmalarının sonuçları şizofreninin nörogelişimsel bir bozukluk olduğu varsayımını desteklemektedir. Şizofreninin pozitif, negatif ve bilişsel işlevlerle ilgili belirtilerinin tanı ve tedavisinde ciddi adımlar atılmış olup, mevcut durumda hastaların psikososyal işlevleri önemli oranda iyileşebilmektedir. Hasta ve ailesi üzerinde psikolojik, ekonomik ve toplumsal açıdan ciddi yıkıcı sonuçlara neden olabilen şizofreninin klinik seyri ve belirtilerinin bireyler arası farklılıklar gösterebileceği de unutulmamalıdır. Hastalığın seyri, eş tanımlı tıbbi durumlar dikkate alındığında önemli bir halk sağlığı sorunu olan şizofreni sadece ruh sağlığı ala-

Tablo 2. Şizofreni tanılı bireylerde olumlu ve olumsuz prognoz göstergeleri ⁽⁴⁶⁾

Olumlu prognoz göstergeleri	Olumsuz prognoz göstergeleri
Zeka düzeyinin normal	Zeka düzeyinin düşük olması
Orta ve yüksek sosyoekonomik düzeyde	Düşük sosyoekonomik düzeyde olması.
Kadın cinsiyet	Erkek cinsiyet
Evli	Bekar
Prenatal komplikasyonların bulunmaması	Prenatal komplikasyon varlığı
Ailede şizofreni öyküsü bulunmaması,	Ailede şizofreni öyküsü bulunması
Hastalığın yirmili yaşlar ve sonrasında başlaması,	Hastalığın erken yaşta (yirmi yaş öncesi) başlaması
Akut başlangıç	Hastalığın sinsi ve belirgin olmayan biçimde başlaması
Hastalığın bir stresle bağlantılı olarak ortaya çıkması	Hastalığın bir stresle bağlantılı olmadan ortaya çıkması
Negatif ve bilişsel belirtilerin olmaması	Negatif ve bilişsel belirtilerin varlığı ve yoğunluğu
Yapısal beyin anomalisi, patoloji bulunmaması	Ventriküler genişleme ya da kortikal atrofi gibi yapısal anormalliklerin izlenmesi
Hastanın tedavi uyumunun iyi	Hastanın tedavi uyumunun kötü
Tedaviye erken başlanması:	Tedaviye geç başlanması:
Hastanede yatış sayısı ve süresinin az olması.	Hastanede yatış sayısı ve süresinin çok oluşu
Ek tıbbi hastalık ya da madde bağımlılığının olmaması	Ek tıbbi hastalık ya da madde bağımlılığının olması
Ailenin hasta ve hastalık ve tedaviye karşı olumlu tutumu.	Ailenin hasta, hastalık ve tedaviye karşı olumsuz tutumu.
Ailede sağlıklı duygu dışavurumunun varlığı.	Ailede sağlıklı duygu dışavurumunun bulunması

nında çalışanlarını değil, diğer sağlık alanlarında çalışanların da farkındalığını gerektirmektedir. Bu nedenle şizofreninin etiolojisi, tanısı, seyri ve tedavi yaklaşımları konusunda aile bireyleri ile psikiyatri alanında çalışan tüm hekim, hemşire, psikolog, sosyal hizmet uzmanlarının bilgi sahibi ve duyarlı olması önemlidir.

KAYNAKLAR

- Akbeý, Z. Y., Yildiz, M., & Gündüz, N. (2019). Is there any association between childhood traumatic experiences, dissociation and psychotic symptoms in schizoprenic patients?. *Psychiatry Investigation*, 16(5), 346–354. <https://doi.org/10.30773/pi.2019.02.10.2>
- Ali, S. A., Mathur, N., Malhotra, A. K., & Braga, R. J. (2019). Electroconvulsive therapy and schizophrenia: A systematic review. *Molecular Neuropsychiatry*, 5(2), 75–83. <https://doi.org/10.1159/000497376>
- American Psychiatric Association (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). Arlington, (VA), American Psychiatric Association Publishing
- Andreasen N. C. (1997). The evolving concept of schizophrenia: from Kraepelin to the present and future. *Schizophrenia Research*, 28(2-3), 105–109. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(97\)00112-6](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(97)00112-6)
- Bighelli, I., Rodolico, A., García-Mieres, H., Pitschel-Walz, G., Hansen, W. P., Schneider-Thoma, J., Siafis, S., Wu, H., Wang, D., Salanti, G., Furukawa, T. A., Barbui, C., & Leucht, S. (2021). Psychosocial and psychological interventions for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *The lancet. Psychiatry*, 8(11), 969–980. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00243-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00243-1)
- Binbay, T., Ulaş, H., Elbi, H., & Alptekin, K. (2011). Türkiye'de psikoz epidemiyolojisi: Yaygınlık tahminleri ve başvuru oranları üzerine sistematik bir gözden geçirme [The psychosis epidemiology in Turkey: a systematic review on prevalence estimates and admission rates]. *Türk Psikiyatri Dergisi = Turkish Journal of Psychiatry*, 22(1), 40–52.
- Chen, Y., Yu, L., Liu, Y., Long, Q., You, X., Liu, J., & Zeng, Y. (2022). In-depth investigations of the molecular basis underlying sex differences among middle-aged and elderly schizophrenia populations. *Psychiatric Genetics*, 32(5), 178–187. <https://doi.org/10.1097/YPG.0000000000000322>
- Crawford, P., & Go, K. V. (2022). Schizophrenia. *American Family Physician*, 106(4), 388–396.19.
- Crow T. J. (1985). The two-syndrome concept: origins and current status. *Schizophrenia Bulletin*, 11(3), 471–486. <https://doi.org/10.1093/schbul/11.3.471>
- Cuesta, M. J., Ballesteros, A., Sánchez-Torres, A. M., Amoretti, S., López-Ilundain, J. M., Merchán-Naranjo, J., González-Ortega, I., Salgado, P., Rodríguez-Jimenez, R., Roldán-Bejarano, A., Sarró, S., Ibáñez, Á., Usall, J., Escartí, M. J., Moreno-Izco, L., Mezquida, G., Parellada, M., González-Pinto, A., Berrocoso, E., Bernardo, M., ... 2EPs group (2022). Relapse of first-episode schizophrenia patients and neurocognitive impairment: The role of dopaminergic and anticholinergic burden. *Schizophrenia Research*, 248, 331–340. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2022.09.014>
- Doshi, G., Bhatia, N., Ved, H., Pandya, A., Kulkarni, D., Naik, J., Bandiwadekar, T., Godad, A., & Kale, P. (2023). Update on oxytocin, phosphodiesterase, neurokinin, glycine as a therapeutic approach in the treatment of schizophrenia. *CNS & Neurological Disorders Drug Targets*, 22(7), 994–1007. <https://doi.org/10.2174/187152732166622081716103535>.
- GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators (2017). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet (London, England)*, 390(10100), 1211–1259. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32154-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32154-2)
- Goh, K. K., & Lu, M. L. (2022). Relationship between the domains of theory of mind, social dysfunction, and oxytocin in schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 155, 420–429. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.09.013>
- Ishii, J., Kodaka, F., Miyata, H., Yamadera, W., Seto, H., Higuchi, H., Tsuruoka, Y., & Shigeta, M. (2022). Association between functional recovery and medication adherence in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology Reports*, 42(4), 510–515. <https://doi.org/10.1002/npr2.12294>
- Jauhar, S., Johnstone, M., & McKenna, P. J. (2022). Schizophrenia. *Lancet (London, England)*, 399(10323), 473–486. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01730-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01730-X)
- Kadokia, A., Catillon, M., Fan, Q., Williams, G. R., Marden, J. R., Anderson, A., Kirson, N., & Dembek, C. (2022). The Economic Burden of Schizophrenia in the United States. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 83(6), 22m14458. <https://doi.org/10.4088/JCP.22m14458>
- Kart, A., Özdel, K., & Türkçapar, M. H. (2021). Cognitive behavioral therapy in treatment of schizophrenia. *Noro Psikiyatri Arsivi*, 58(Suppl 1), S61–S65. <https://doi.org/10.29399/npa.27418>
- Keshavan, M. S., Collin, G., Guimond, S., Kelly, S., Prasad, K. M., & Lizano, P. (2020). Neuroimaging in schizophrenia. *Neuroimaging Clinics of North America*, 30(1), 73–83. <https://doi.org/10.1016/j.nic.2019.09.00737>.
- Li, C., Yang, T., Ou, R., & Shang, H. (2021). Overlapping genetic architecture between schizophrenia and neurodegenerative disorders. *Frontiers in cell and Developmental Biology*, 9, 797072. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.797072>

- Lin, D., Kim, H., Wada, K., Aboumrad, M., Powell, E., Zwain, G., Benson, C., & Near, A. M. (2022). Unemployment, homelessness, and other societal outcomes in patients with schizophrenia: a real-world retrospective cohort study of the United States Veterans Health Administration database : Societal burden of schizophrenia among US veterans. *BMC psychiatry*, 22(1), 458. <https://doi.org/10.1186/s12888-022-04022-x>
- Livingston, N. R., Hawkins, P. C., Gilleen, J., Ye, R., Valdearenas, L., Shergill, S. S., & Mehta, M. A. (2021). Preliminary evidence for the phosphodiesterase type-4 inhibitor, roflumilast, in ameliorating cognitive flexibility deficits in patients with schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 35(9), 1099–1110. <https://doi.org/10.1177/02698811211000778>
- Livsannyam, E., Jain, M. S., Pormento, M. K. L., Siddiqui, H., Baglagtas, A. R. A., Emuze, B. O., & Poprawski, T. (2022). Neurobiology of schizophrenia: A comprehensive review. *Cureus*, 14(4), e23959. <https://doi.org/10.7759/cureus.23959>
- Nagamine T. (2020). Role of norepinephrine in schizophrenia: An old theory applied to a new case in emergency medicine. *Innovations in Clinical Neuroscience*, 17(7-9), 8–9.
- Nehme, R., Pietiläinen, O., Artomov, M., Tegtmeyer, M., Valakh, V., Lehtonen, L., Bell, C., Singh, T., Trehan, A., Sherwood, J., Manning, D., Peirent, E., Malik, R., Guss, E. J., Hawes, D., Beccard, A., Bara, A. M., Hazelbaker, D. Z., Zuccaro, E., Genovese, G., ... Eggan, K. (2022). The 22q11.2 region regulates presynaptic gene-products linked to schizophrenia. *Nature Communications*, 13(1), 3690. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-31436-8>
- Marchi, M., Elkrief, L., Alkema, A., van Gastel, W., Schubart, C. D., van Eijk, K. R., Luykx, J. J., Branje, S., Mastrotheodoros, S., Galeazzi, G. M., van Os, J., Cecil, C. A., Conrod, P. J., & Boks, M. P. (2022). Childhood maltreatment mediates the effect of the genetic background on psychosis risk in young adults. *Translational Psychiatry*, 12(1), 219. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-01975-1>
- Moreno-Küstner, B., Martín, C., & Pastor, L. (2018). Prevalence of psychotic disorders and its association with methodological issues. A systematic review and meta-analyses. *PLoS One*, 13(4), e0195687. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195687>
- Nestsiarovich, A., Obyedkov, V., Kandratsenka, H., Siniauskaya, M., Goloenko, I., & Waszkiewicz, N. (2017). Disorganization at the stage of schizophrenia clinical outcome: Clinical-biological study. *European Psychiatry : the Journal of the Association of European Psychiatrists*, 42, 44–48. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2016.12.011>
- Olson, M., Stroup, T. S., Huang, C., Wall, M. M., Crystal, S., & Gerhard, T. (2021). Suicide risk in medicare patients with schizophrenia across the life span. *JAMA Psychiatry*, 78(8), 876–885. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.0841>
- Panov G. (2022). Gender-associated role in patients with schizophrenia. Is there a connection with the resistance?. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 995455. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.995455>
- Rantala, M. J., Luoto, S., Borráz-León, J. I., & Krams, I. (2022). Schizophrenia: The new etiological synthesis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 142, 104894. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104894>
- Rodolico, A., Bighelli, I., Avanzato, C., Concerto, C., Cutrufelli, P., Mineo, L., Schneider-Thoma, J., Sifias, S., Signorelli, M. S., Wu, H., Wang, D., Furukawa, T. A., Pitschel-Walz, G., Aguglia, E., & Leucht, S. (2022). Family interventions for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet. Psychiatry*, 9(3), 211–221. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00437-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00437-5)
- Stone, W. S., Phillips, M. R., Yang, L. H., Kegeles, L. S., Susser, E. S., & Lieberman, J. A. (2022). Neurodegenerative model of schizophrenia: Growing evidence to support a revisit. *Schizophrenia Research*, 243, 154–162. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2022.03.00426>
- Swann, A. C., Graham, D. P., Wilkinson, A. V., & Kosten, T. R. (2022). Suicide risk in a National VA Sample: Roles of psychiatric diagnosis, behavior regulation, substance use, and smoking. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 83(3), 21m14123. <https://doi.org/10.4088/JCP.21m14123>
- Tsegay, E. W., Demise, D. G., Hailu, N. A., & Gufue, Z. H. (2020). Serotonin Type 6 and 7 Receptors as a novel therapeutic target for the treatment of schizophrenia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 16, 2499–2509. <https://doi.org/10.2147/NDT.S263424>
- Toto, S., Grohmann, R., Bleich, S., Frieling, H., Maier, H. B., Greil, W., Cordes, J., Schmidt-Kraepelin, C., Kasper, S., Stübner, S., Degner, D., Druschky, K., Zindler, T., & Neyazi, A. (2019). Psychopharmacological treatment of schizophrenia over time in 30 908 inpatients: Data from the AMSP Study. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 22(9), 560–573. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyz037>
- Uno, Y., & Coyle, J. T. (2019). Glutamate hypothesis in schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 73(5), 204–215. <https://doi.org/10.1111/pcn.12823>
- Uyan, T. T., Baltacioglu, M., & Hocaoglu, C. (2022). Relationships between childhood trauma and dissociative, psychotic symptoms in patients with schizophrenia: a case-control study. *General*

- Psychiatry*, 35(1), e100659. <https://doi.org/10.1136/gpsych-2021-100659>
- Wahbeh, M. H., & Avramopoulos, D. (2021). Gene-Environment interactions in schizophrenia: A literature review. *Genes*, 12(12), 1850. <https://doi.org/10.3390/genes12121850>
- Ward, H. B., Beermann, A., Nawaz, U., Halko, M. A., Janes, A. C., Moran, L. V., & Brady, R. O., Jr (2022). Evidence for schizophrenia-specific pathophysiology of nicotine dependence. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 804055. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.804055>
- Weinberger D. R. (2022). It's dopamine and schizophrenia all over again. *Biological Psychiatry*, 92(10), 757–759. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2022.08.001>
- Wójciak, P., & Rybakowski, J. (2018). Clinical picture, pathogenesis and psychometric assessment of negative symptoms of schizophrenia. Obraz kliniczny, patogeneza i ocena psychometryczna objawów negatywnych schizofrenii. *Psychiatria Polska*, 52(2), 185–197. <https://doi.org/10.12740/PP/70610>
- Yohn, S. E., Weiden, P. J., Felder, C. C., & Stahl, S. M. (2022). Muscarinic acetylcholine receptors for psychotic disorders: bench-side to clinic. *Trends in Pharmacological Sciences*, 43(12), 1098–1112. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2022.09.006>
- Yung, N. C. L., Wong, C. S. M., Chan, J. K. N., & Chang, W. C. (2023). Mortality rates in people with first diagnosis of schizophrenia-spectrum disorders: A 5-year population-based cohort study. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 57(6), 854–864. <https://doi.org/10.1177/00048674221121575>
- Zakowicz, P., & Pawlak, J. (2022). Glycine transporters in schizophrenia. A new hope or informational noise?. Transportery glicynowe w schizofrenii. Nowa nadzieja czy szum informacyjny?. *Psychiatria Polska*, 56(2), 217–228. <https://doi.org/10.12740/PP/OnlineFirst/126661>
- Zamanpoor M. (2020). Schizophrenia in a genomic era: a review from the pathogenesis, genetic and environmental etiology to diagnosis and treatment insights. *Psychiatric Genetics*, 30(1), 1–9. <https://doi.org/10.1097/YPG.0000000000000245>
- Zhang, H., Khan, A., Kushner, S. A., & Rzhetsky, A. (2022). Dissecting schizophrenia phenotypic variation: the contribution of genetic variation, environmental exposures, and gene-environment interactions. *Schizophrenia (Heidelberg, Germany)*, 8(1), 51. <https://doi.org/10.1038/s41537-022-00257-5>